

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

ANNÉE 1971

51^{N°}

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

DAMELON François

Né le 16 Mars 1936, à Limoges (Haute-Vienne).

Présentée et soutenue publiquement le

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ICTÈRES
AU COURS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTITUBERCULEUSE
INCLUANT L'INH ET LA RIFAMPICINE.
A propos d'une série de 100 malades.**

Président : Mr. DECROIX, Professeur Agrégé.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren
PARIS (6°)

1971

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

ANNÉE 1971

N°

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

DAMELON François

Né le 16 Mars 1936, à Limoges (Haute-Vienne).

Présentée et soutenue publiquement le

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ICTÈRES
AU COURS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTITUBERCULEUSE
INCLUANT L'INH ET LA RIFAMPICINE.
A propos d'une série de 100 malades.**

Président : Mr. DECROIX, Professeur Agrégé.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6°)
1971



A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES ENFANTS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545908_0010

A MON MAÎTRE

le Professeur Agrégé G. DECROIX

qui nous fait l'honneur de
présider notre thèse,

En remerciement des conseils
et de l'enseignement qu'il
nous a donné tout au long de
ce travail et de l'année
passée dans son service.

A Monsieur le Professeur F. SIGUIER

En témoignage de profonde
admiration pour l'homme et
le médecin.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

EXTERNAT

1e Professeur C. OLIVIER
1e Professeur P. MILLIEZ
1e Professeur M. AUSSANNAIRE
1e Professeur A. LEMAIRE
1e Professeur R. KOURILSKY
1e Professeur H. BRICAIRE
1e Professeur J. BOUSSER
1e Professeur A. CORNET
1e Professeur Ch. DUBOST
1e Professeur P. SOULIÉ

INTERNAT

1e Professeur Agrégé P. CHOUBRAC
1e Professeur J. CATINAT
1e Professeur Agrégé P.-Y. HATT
1e Professeur P. CHICHE
1e Professeur M. DEGEORGES
1e Professeur P. VERNANT



P L A N

I - INTRODUCTION.

II - ETUDE DE CENT OBSERVATIONS DE TUBERCULOSE PULMONAIRE traitées par une polychimiothérapie incluant la RIFAMPICINE.

A- Matériel et Méthodes.

B- Résultats.

III - RAPPEL BIOCHIMIQUE de la RIFAMPICINE.

IV - TOXICITE HEPATIQUE de l'I.N.H. et de la RIFAMPICINE.

A - Faits expérimentaux.

B - Faits cliniques.

1)- Monothérapie à la Rifampicine et ictères.

2)- Monothérapie à l'I.N.H. et ictères :

- Les guérisons.

- Les cas mortels.

3)- Polythérapie incluant I.N.H. et Rifampicine.

C - Pathogénie de l'hépatotoxicité des tuberculostatiques, en excluant la RAMP :

- 1)- Le P.A.S.
- 2)- L²I.N.H..

V - METABOLISME HEPATIQUE DE LA RIFAMPICINE.

VI - DISCUSSION.

VII - CONCLUSIONS.

VIII - BIBLIOGRAPHIE

- I -

INTRODUCTION

Le problème de la tolérance d'une nouvelle drogue est au premier plan des préoccupations des pharmacologues et des cliniciens.

Le médicament idéal, doué d'une activité thérapeutique précise et dénué de tout effet secondaire, reste à trouver.

Au cours de l'élaboration d'une nouvelle molécule, les garanties apportées quant à son activité sur telle ou telle souche microbienne sont plus ou moins rapidement déduites d'études in vitro et chez l'animal.

Le délai d'apparition d'effets secondaires indésirables chez l'homme peut être de plusieurs mois, lié essentiellement au métabolisme du médicament chez celui-ci.

La RIFAMPICINE a été, dès les premières publications, considérée comme un médicament très riche de promesses dans l'arsenal antituberculeux.

Les espoirs n'ont, par la suite, pas été déçus, mais certains incidents - essentiellement hépatiques - ont amené à mieux en connaître le métabolisme et à en préciser les indications.

- II -

Chapitre Premier

ÉTUDE DE LA TOLÉRANCE HÉPATIQUE
D'UN TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX ASSOCIANT TROIS MÉDI-
CAMENTS - PONT L'I.N.H. ET LA RIFAMPICINE -
A PROPOS DE CENT OBSERVATIONS DE TUBERCULEUX BACIL-
LAIRES TRAITÉS POUR LA PREMIÈRE FOIS.

A) - MATÉRIEL ET MÉTHODES.

Les 100 sujets traités sont tous des tuberculeux pulmonaires bacillifères, hospitalisés dans le service du Dr. DECROIX, suivis ensuite, soit à la consultation en traitement ambulatoire, soit pour la plupart dans divers établissements sanatoriaux, grâce à la collaboration de nos collègues phthisiologues attachés à ces établissements.

Tous les malades faisant l'objet de cette enquête sont des tuberculeux de première atteinte, n'ayant jamais reçu auparavant de chimiothérapie anti-tuberculeuse.

Les traitements ont, dans tous les cas, été institués au cours de leur hospitalisation après confirmation bactériologique de la tuberculose.

Ces traitements ont tous comporté l'administration des tuberculostatiques suivants :

- Rifampicine, à la dose de 600 mg par jour ;
- Isoniazide, à la dose de 300 mg par jour,

dans la majorité des cas, n'excédant, de toute façon, jamais la posologie de 5 mg par kilo de poids ;

- Streptomycine, à la dose de 1 g par jour, parfois remplacée par l'Ethambutol, à la dose de 1,50 g par jour pendant le premier mois du traitement, puis 1 g par jour à partir du deuxième mois.

Tous les sujets soumis au traitement sont des adultes dont les âges s'étalent de 18 à 85 ans.

La moyenne d'âge, pour ces 100 malades étudiés, est de 42 ans.

Ils se répartissent en 71 hommes et 29 femmes.

60 de ces sujets peuvent être considérés comme des éthyliques quasi certains.

Cette notion d'éthylisme chronique a été retenue, soit sur les données de l'interrogatoire, mettant en évidence des habitudes d'intempérance avouées, soit, dans toute la mesure du possible, sur les stigmates cliniques ou biologiques constatés.

Nous ne nous dissimulons pas les incertitudes que, dans bien des cas, peut comporter le diagnostic d'alcoolisme chronique. Néanmoins, dans ce groupe de 60 sujets considérés comme éthyliques, nous avons pu constater dans 11 cas des perturbations des épreuves fonctionnelles hépatiques avant tout traitement. Ces perturbations portent, soit sur les tests de floculation, soit sur le taux de prothrombine, soit sur le taux des protéines sanguines, des transaminases sériques ou sur la rétention de la BSP. Certains de ces sujets possédaient des perturbations de plusieurs de ces tests associés.

De plus, 34 de ces 60 sujets présumés alcooliques chroniques ont subi avant le début du traitement une ponction-biopsie hépatique. L'étude histologique des fragments prélevés a montré l'absence de toute altération anatomique dans 12 cas, l'existence d'une stéatose dans 13 observations et d'une cirrhose sur 9 prélèvements.

Ainsi, 22 fois sur 34, soit dans 65 % des cas, où une ponction-biopsie hépatique a été effectuée, l'histologie du foie a montré, soit des lésions de stéatose, soit de cirrhose, soit des deux associées.

Il est intéressant de noter que certains de ces sujets ne présentaient pas, avant traitement, de modifications des tests fonctionnels hépatiques, malgré les altérations anatomiques constatées.

Les 40 autres sujets de notre enquête n'étaient manifestement pas des éthyliques. Aucun ne présentait de perturbations fonctionnelles hépatiques avant le traitement. 14 d'entre eux ont également subi avant traitement une ponction-biopsie hépatique. Le foie était histologiquement normal dans 12 cas. Chez deux de ces sujets, par contre, une tuberculose folliculaire du foie a pu être fortuitement découverte, sans autre lésion du parenchyme hépatique.

o o

Tous les sujets participant à notre enquête ont fait également l'objet, en cours de traitement, d'une surveillance biologique. Celle-ci a porté sur les éléments suivants : bilirubine directe et indirecte, tests de floculation, transaminases sériques SGPT et SGOT, phosphatases alcalines, taux de prothrombiné, protéines sériques, numération globulaire et formule sanguine. Les examens ont été répétés aux 10ème, 30ème, 60ème et 90ème jour après le début du traitement. En outre, dans la majorité des cas où sont apparus des signes d'intolérance hépatique, une ponction-biopsie du foie a été pratiquée.

o o

B)- RÉSULTATS.

1)- Nous ne ferons que citer - car ils débordent les limites de cette étude - les cas de modifications isolées des tests biologiques au cours du traitement.

- 18 fois sur 100, une élévation transitoire des transaminases (pendant 10 à 20 jours) et le plus souvent modérée (inférieure à 260 unités) a été constatée.

Le traitement n'a été interrompu qu'une seule fois. Il s'agissait de l'unique observation où l'élévation des transaminases a été importante.

Il faut remarquer d'emblée que ces élévations du taux des transaminases ont été plus fréquentes dans le groupe des sujets alcooliques (12 fois, soit 20 % des cas) que dans le groupe des sujets à foie sain (6 fois, soit 5,7 % des cas).

2)- LES ICTÈRES.

Nous avons observé 12 ictères survenus au cours du traitement des 100 malades tuberculeux faisant partie de notre enquête.

En réalité, 3 de ces ictères étaient liés à des hépatites virales de rencontre. En effet, la recherche de l'antigène australien s'est révélée positive dans ces 3 cas.

Le fait que 3 de nos ictères sur 12 étaient très vraisemblablement d'origine virale ne permet cependant pas d'affirmer qu'il n'en a certainement pas été de même, au moins pour certains des 9 autres ictères.

En effet, la recherche de l'antigène australien n'a pu être réalisée que dans 6 cas sur 12. Nous l'avons trouvée 3 fois négative et 3 fois positive. Il

est possible, sans qu'on puisse l'affirmer, que la recherche de l'antigène australien, dans les 6 cas où elle n'a pas été faite, aurait peut-être permis d'identifier d'autres cas d'hépatite virale.

Quoi qu'il en soit, si l'on exclut les 3 cas d'hépatite virale, nous pouvons retenir 9 cas d'ictère dont l'étiologie n'est pas démontrée.

Ces 9 % d'ictères se répartissent différemment dans les deux groupes de sujets éthyliques et non éthyliques.

- Dans le groupe des 60 sujets éthyliques chroniques, nous notons, en effet, 7 cas d'ictères, soit une proportion de 11,7 %.

- Dans le groupe des sujets non éthyliques, nous avons observé 2 ictères, soit une incidence de 5 %.

1- Date d'apparition.

Les ictères observés ont été, dans l'ensemble, assez précoces par rapport au début du traitement. Cette constatation n'est cependant pas constante et des écarts assez importants sont notés, les extrêmes se situant au 6ème jour et au 90ème jour.

Au total, le délai d'apparition moyen pour les 9 cas est de 25,1 jours.

En comparaison, les 3 ictères viraux observés sont apparus dans des délais sensiblement identiques: 8ème, 10ème et 60ème jour, ce qui nous donne un délai d'apparition moyen de 26 jours.

2- Durée d'évolution.

La durée d'évolution a été, dans l'ensemble, assez brève, de 8 à 30 jours. La durée moyenne d'évolution est de 21 jours.

Dans nos cas d'ictères d'origine virale, cette durée d'évolution est de 15,3 jours.

3)- Caractères généraux.

Mis à part 3 cas sur lesquels nous reviendrons (Obs. N° 8, 18 et 48), les ictères observés ont présenté des caractères d'intensité moyenne et non spécifiques. Il s'agit, dans la majorité des cas, d'ictères modérément cholostatiques et cytolytiques.

L'hyperbilirubinémie se situe en moyenne aux environs de 40 mg. Elle est faite en majorité de bilirubine conjuguée. Les phosphatases alcalines sont augmentées dans tous les cas. Les transaminases sont, dans l'ensemble, assez modérément augmentées, ne dépassant jamais 900 unités. Le chiffre moyen est, pour les SGOT, de 270 et de 238 pour les SGPT.

A titre de comparaison, les chiffres moyens obtenus dans nos 3 cas d'hépatite virale sont les suivants : SGOT 412, SGPT 457. (Cette différence n'est pas significative).

Des documents anatomiques ont pu être obtenus par ponction-biopsie hépatique, dans 8 cas d'ictère sur 9. Les lésions sont identiques dans tous les cas et sont constituées par de la cholostase et une cytolyse plus ou moins importante suivant les cas. Sur ces 8 cas, nous avons observé de la cholostase isolée dans 2 cas et, dans 6 cas, l'association de cholostase et de cytolyse.

Nos 3 cas d'hépatite virale ont fait également l'objet d'une ponction-biopsie hépatique : les lésions observées sont rigoureusement identiques.

Chez les éthyliques, la ponction-biopsie hépatique a été systématique et donc pratiquée dans les 7 observations. En plus des lésions de cholostase et de cytolyse, il a été noté dans tous les cas, sauf 1 des lésions de stéatose ou de cirrhose ou les deux associées.

Chez les sujets non éthyliques, nous ne disposons que d'une seule ponction-biopsie (Obs. N° 82). Il n'existait aucune lésion de cirrhose ou de stéatose.

3 cas d'ictère, concernant les observations 8, 18 et 48, méritent quelques commentaires particuliers. En effet, au cours de ces 3 observations concernant des éthyliques, une issue fatale a été observée.

= 1er CAS (Obs. N° 8) :

B... Yvonne, âgée de 45 ans.

La malade, éthylique manifeste et avouée, est hospitalisée le 20 Février 1970, dans un état précaire et très alarmant. Elle est cachectique, fébrile à 39°, déshydratée. L'examen met en évidence une tuberculose diffuse bilatérale étendue, bacillifère.

Le bilan hépatique avant traitement est très altéré. Les tests de floculation sont perturbés, le cholestérol total est à 1,40 g, le taux de prothrombine est à 62 %. Les phosphatases alcalines sont de 3,4 unités millimol ; enfin, la rétention de la BSP est de 32 % à 15 minutes et de 15 % à la 45ème minute.

Elle est mise au traitement antituberculeux le 23 Février 1970.

Le 3 Mars 1970, soit 10 jours plus tard, l'ictère apparaît. A cette date, les examens donnent les résultats suivants :

Bilirubine totale	60 mg
- SGOT	170 unités
- SGPT	73 unités
- Phosphatases alcalines	3,7 unités millimol.

Une ponction-biopsie hépatique est pratiquée. Elle montre une cirrhose avec stéatose et des lésions

de cholostase. On ne trouve pas, sur le fragment examiné, de lésions de cytolyse.

La Rifampicine est immédiatement arrêtée et un traitement par le Cortancyl est institué.

Malgré ce traitement, l'altération de l'état général persiste, avec fièvre et amaigrissement. Par contre, l'ictère s'améliore, ainsi que les tests biologiques, comme le montre le tableau suivant :

	20e Jour	30e Jour	40e Jour
Bilirubine	60	30	15
SGOT	65	50	21
SGPT	55	40	25

On observe également une remontée du taux de prothrombine.

Néanmoins, la mort survient le 26 Mai 1970, soit deux mois et demi après le début de l'ictère, dans un tableau de cachexie avec fièvre.

L'autopsie montre les éléments principaux suivants :

- tuberculose bilatérale,
- broncho-pneumonie aspergillaire,
- pyothorax aspergillaire,
- nécrose bilatérale des corps mamillaires,
- et, au niveau du foie : cirrhose évolutive, stéatose, cholostase. Très peu de lésions de cytolyse.

Ainsi, cette observation concerne une patiente, tuberculeuse bilatérale, atteinte de cirrhose évolutive, décédée dans un tableau d'infection et de cache-

xie au 75ème jour d'un ictère survenu au cours d'un traitement associant Rifampicine et Isoniazide. Il est intéressant de noter que l'ictère s'était amélioré avant le décès et que l'autopsie n'a pas montré de lésions importantes d'hépatite.

= 2ème CAS (Obs. N° 18) :

C... Marcel, âgé de 67 ans, hospitalisé le 30 Octobre 1969.

Il s'agit également ici d'une tuberculose étendue, bilatérale et bacillifère, découverte chez un sujet éthylique présentant une altération profonde de l'état général avec amaigrissement extrême, déshydratation et somnolence.

Dans les jours suivants, sont constatés des troubles du comportement et de la vigilance, liés à une encéphalopathie éthylique et des altérations biologiques des fonctions hépatiques.

Le malade est mis au traitement antituberculeux spécifique à partir du 4 Novembre 1969. Treize jours plus tard, soit le 17 Novembre 1969, apparaît une phlébite du membre inférieur droit.

A partir de cette date, l'état général du sujet ne cesse de s'aggraver. Le 2 Décembre 1969, apparaissent des troubles psychiques. Enfin, le 8 Décembre 1969, soit 34 jours après le début du traitement, on constate la survenue d'un ictère cholestatique et cytolytique.

Les tests biologiques donnent les résultats suivants :

- Bilirubine totale	52 mg
- dont Bilirubine conjuguée ...	50 mg
- Phosphatases alcalines	4,5 unités millimol.
- SGOT	195 unités
- SGPT	83 unités

Le 14 Décembre 1969, soit après six jours d'évolution de l'ictère, le malade décède dans un tableau de cachexie avec troubles de la conscience.

L'autopsie de ce malade a été pratiquée et a montré :

- au niveau du foie, une stéatose et des signes d'hépatite avec cytolyse ;
- une tuberculose pulmonaire bilatérale étendue ;
- et un autre facteur léthal associé : un cancer épidermoïde différencié méconnu de l'oesophage, sans métastases apparentes.

= 3ème CAS (Obs. N° 48) :

M... Fernande, âgée de 59 ans, hospitalisée le 23 Janvier 1970.

Cette observation concerne une femme de 59 ans, éthylique notoire, hospitalisée pour tuberculose. Il s'agit d'une tuberculose grave, étendue, bilatérale, multi-excavée et bacillifère.

La patiente est également porteuse d'une cirrhose évolutive et les tests fonctionnels hépatiques sont très perturbés. Cette cirrhose sera confirmée quelques jours plus tard par une ponction-biopsie hépatique.

La malade est mise au traitement antituberculeux spécifique à partir du 24 Janvier 1970. Au 6ème jour, soit le 30 Janvier 1970, un ictère apparaît. Il s'agit d'un ictère modéré, avec :

- Bilirubine totale à 77 mg
- SGOT 10 unités
- SGPT 113 unités.

En présence de cet ictère, la Rifampicine est immédiatement arrêtée.

L'état général de la patiente paraît relativement bon, lorsque, cinq jours plus tard, apparaît une phlébite du membre inférieur gauche.

Le 8 Février 1970, soit 9 jours après le début de l'ictère, le malade décède brutalement, dans un tableau de collapsus irréversible.

L'autopsie montre, outre la tuberculose pulmonaire :

- au niveau du foie, une cirrhose évolutive avec stéatose et lésions de cholostase. Les signes de cytolyse sont très modérés.

- au niveau du poumon, des embolies multiples distales à droite, avec oedème du parenchyme des lobes inférieur et moyen.

- au niveau du coeur, une dilatation des cavités droites.

Ainsi, cette observation concerne une tuberculeuse, cirrhotique, ayant présenté un ictère au sixième jour après le début du traitement associant la Rifampicine et l'Isoniazide. Cet ictère était surtout cholostatique et peu cytolytique. La mort brutale de la patiente est manifestement en rapport avec une embolie pulmonaire compliquant une phlébite de la jambe gauche.

L'analyse critique de ces observations sera envisagée en même temps que les autres cas de la littérature.

Un bref rappel biochimique de la Rifampicine sera d'abord envisagé.

- III -

C h a p i t r e D e u x

RAPPEL BIOCHIMIQUE

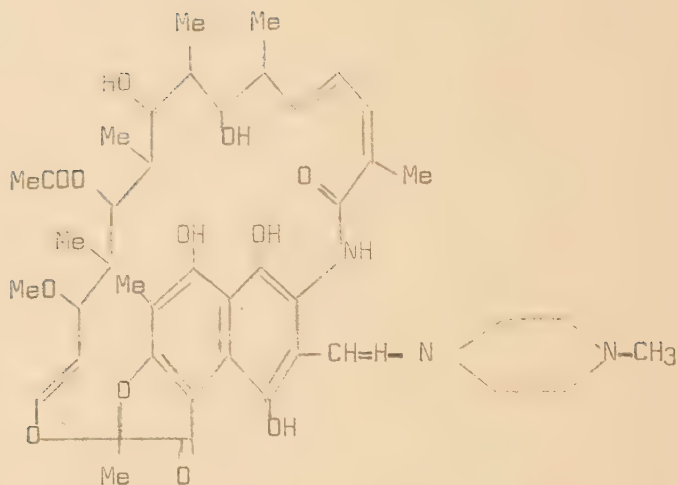
La Rifampicine est un dérivé semi-synthétique de la Rifamycine B ; celle-ci a été décrite pour la première fois en 1959 (SENSI-MARGALITH et coll.).

La Rifamycine B fut d'abord transformée en Rifamycine SV, employée en thérapeutique dès 1962. A partir de ce dérivé, déjà fort intéressant par son activité envers les germes Gram positif et le B.K., la recherche était orientée vers l'obtention d'une molécule ayant comme avantages sur la Rifamycine SV :

- une absorption par voie digestive ;
- un spectre élargi aux Gram négatifs ;
- des coefficients de distribution plus favorables dans les différents secteurs de l'organisme.

Ainsi fut finalement élaborée la Rifamycine AMP ou Rifampicine, de structure chimique originale, rentrant dans la catégorie des antibiotiques à nature aromatique contenant de l'azote.

Le mécanisme d'action de la Rifampicine est, lui aussi, tout à fait original. Différents auteurs, depuis 1967 (HARTMAN et coll.- UMEZAWA et coll.-



WEHRLI et coll. - LANCINI et col.) ont mis en évidence une action inhibitrice de la Rifampicine sur l'enzyme même qui catalyse la synthèse du RNA microbien (RNA polymérase) en précisant que cette action respectait la RNA polymérase des cellules de mammifères. Les Rifampicines agissent en formant un complexe avec la RNA polymérase de la bactérie et en rendant cet enzyme impuissant à déclencher la synthèse de nouvelles chaînes de RNA.

- IV -

Chapitre Trois

TOXICITÉ HÉPATIQUE DE L'I.N.H. ET DE LA RIFAMPICINE

Nous étudierons successivement les faits expérimentaux et les faits cliniques.

A)- FAITS EXPERIMENTAUX.

1)- Ils s'appuient, pour une part, sur un travail récent de HUGUES et coll. (37). Ces auteurs ont utilisé des rats non tuberculisés recevant pendant 14 jours :

- de l'isoniazide seul à la dose de 5 mg/kg ;
- de la Rifampicine seule à faible dose (15 mg/kg),
et à forte dose (30 mg/kg) ;
- enfin une association Isoniazide (5 mg/kg).et
Rifampicine (15 mg/kg),
et Isoniazide (5 mg/kg) et
Rifampicine (30 mg/kg).

Les résultats sont les suivants :

- Aucune lésion histologique significative n'a été observée au niveau du foie, chez les 22 témoins (qui recevaient seulement du sérum glucosé isotonique) et les 20 rats recevant seulement de la Rifampicine à dose faible ou forte ; par ailleurs,

leur poids comme leur comportement restent inchangés.

- Au contraire, chez 7 des 21 rats recevant la Rifampicine en association avec l'Isoniazide, d'importantes lésions hépatiques sont constatées, associant stéatose et dégénérescence cellulaire, avec signes de nucléolyse ; de plus, presque tous les animaux maigrissent et ont des troubles du comportement.

- Enfin, chez deux rats traités par l'Isoniazide seul (5 mg/kg), on a constaté une stéatose associée à un amaigrissement important.

2)- Le problème de l'hépatotoxicité propre de l'I.N.H. mérite d'être discuté.

- RUBIN et coll. (61) ont montré que l'administration prolongée d'I.N.H. à doses élevées produisait chez le chien un ictère associé à une stéatose hépatique.

Leurs observations concernent des animaux recevant des doses de 20 à 80 mg/kg d'I.N.H. et soumis à un régime hypoprotidique.

3)- Les faits expérimentaux suggèrent que :

- La Rifampicine seule semble dénuée d'hépatotoxicité propre.

- Isolé, l'I.N.H. n'est incriminé qu'administré de façon prolongée et surtout à doses élevées, nettement supérieures à celles utilisées en thérapeutique. A noter toutefois la possibilité (HUGUES et coll.) d'une stéatose hépatique avec des doses faibles (5 mg/kg).

- C'est essentiellement l'association I.N.H. et Rifampicine qui semble capable de déclencher des incidents hépatiques.

B)- FAITS CLINIQUES.

Nous envisagerons successivement les ictères colligés en monothérapie, puis en polythérapie.

1)- Les ictères en cours de la monothérapie par la Rifampicine sont rassemblés dans le tableau ci-après (page 32).

On voit donc que, sur 836 malades, la tolérance hépatique est particulièrement bonne.

Il faut remarquer que même l'administration prolongée de Rifampicine (2 à 6 mois) à doses fortes (900-1.800 mg), dans les observations de BASTIN et coll. (5), ne s'accompagne d'aucun trouble hépatique.

On relève néanmoins trois ictères :

- Dans le cas rapporté par TAQUET, le malade recevait en même temps du Carbutamide, médicament dont l'action cholestatique est connue. (POPPER et coll. (56) - FAUVERT et coll.).

- L'observation de BERGAMINI concerne un patient dont la bilirubine était élevée avant traitement.

- Dans les 3 cas, les doses étaient des doses moyennes de 600 ou de 900 mg/jour.

2)- Monothérapie par l'I.N.H. et ictères.

A/- Il n'y a aucune commune mesure entre le nombre de malades ayant bénéficié à ce jour d'un traitement par l'Isoniazide et le nombre d'ictères publiés comme lui étant imputables.

Cette monothérapie à l'I.N.H. est en fait une polythérapie sans Rifampicine. Le médicament associé est le plus souvent le P.A.S..

T A B L E A U I

AUTEURS	NOMBRE DE MALADES	DOSE (mg)	DUREE MAXIMALE DU TRAITEMENT	ICTERES	TRANSAMINASES	BILIRUBINE
KASPAR (39)	6	450	6 mois	0	0	-
DADDI (24)	21	450-600	2 mois	0	0	-
LUCCHESI (46)	25	600-750	3-8 mois	0	0	-
NITTI (51)	53	600	2-4 mois	0	0	-
PALLANZA (55)	5	450-600	2-5 mois	0	0	0
VIRCHOW (70)	6	600	3 mois	0	0	-
BASTIN (5)	5	900-1800	2-6 mois	0	0	-
HOFMANN (36)	6	300	3 mois	0	-	-
TACQUET (68)	21	600-900	2-3 mois	1	0	-
DE LAUDE (68)	13	600-900	2-4 mois	0	-	-
DUMON (68)	23	600	1-3 mois	0	-	-
GYSELEN (68)	28	600	2 mois	0	0	0
BROUET (14)	30	900	3 mois	0	0	0
PIERRE-BOURGEOIS (68)	3	-	-	0	-	-
BERGAMINI (68)	525	900	2 mois	1	-	Elevée avant
ESPIE (68)	66	600-900	2-3 mois	1	0	1
TOTAL	836			3		1

Nous indiquons, sur le tableau n° 2, les principaux cas d'ictères survenus au cours d'un traitement antituberculeux par l'I.N.H. et sans RAMP. Nous relevons 23 ictères dont 6 ont été mortels.

a)- En ce qui concerne les guérisons :

Les âges s'échelonnent de 8 ans (DAVIES) à 56 ans (REYNOLDS).

Les doses ont, dans 13 cas, été des doses moyennes (inférieures à 400 mg) ; dans 3 cas, des doses fortes (900 mg pour l'une, "élevées" pour les deux autres).

Le délai d'apparition de l'ictère va du 9^e jour au 44^e jour après le début du traitement, avec un délai d'apparition moyen de 30 jours.

Dans 11 cas, il y a au moins 2 éléments de la triade rash-éosinophilie-fièvre.

Dans tous les cas où elle est précisée, l'atteinte hépatique se révèle être une cytolyse (21/23).

Dans 9 cas, il est noté une hypersensibilité au P.A.S..

b)- En ce qui concerne les cas mortels :

- Les 4 cas de BRÜGGER et coll. (16) concernent des enfants de moins de 26 mois, recevant des doses élevées d'I.N.H. (supérieures à 12 mg/kg) pendant 5 à 6 mois.

La vérification anatomique a montré une dégénérescence graisseuse du foie.

- Le cas de MERRIT et FETTER (49) concerne une femme de 38 ans, recevant 300 mg/jour d'I.N.H. et du P.A.S.. L'ictère apparaît à la 7^{ème} semaine ; il est précédé d'un rash et de fièvre.

Il existe également une hypersensibilité au P.A.S..

T A B L E A U II

AUTEURS	AGE	SEXE	DOSE QUOTID.	DUREE DU TRAITEMENT (Date d'appar.)	RASH	EOSINO- PHILIE	FIEVRE	ATTEINTE HEPATIQUE	HYPERSEN- SIBILITE ASSOCIEE	EVOLU- TION	TARES ASSOCIEES
RANDOLPH & JOSEF (58) (1953)	46	M	150 (2,2 mg/kg)	7 sem.	+	2 %	-	Cytolyse	P.A.S.		
GELLIS & MURPHY (30) (1955)	30	M	300 (4,3 mg/kg)	9 jours	-	37 %	-	Cytolyse	S.M.Y.		
BRUGGER (16) (1956)										4 morts	
BROWN (15) (1956)	37	M	300	35 jours	+	12 %	+	Cytolyse	P.A.S.		
MERRIT & FETTER (49) (1959)	38	F	300	7 sem.	+	?	+	?	P.A.S.	1 mort	
HABER & OSBORNE (34) (1959)	55	M	300	15 jours	-	-	+	Cytolyse	P.A.S.		
" "	35	M	400	19 jours	-	16 %	+	Cytolyse	P.A.S.		
GILLIS & TEXLER (1960)	36	F	900	10 jours	+	-	+	Cytolyse	P.A.S.		
DAVIS & GLOWINSKI (25) (1961)	8	F	150	5 sem.	+	-	+	Cytolyse	P.A.S.		

COHEN-KALSER (19) (1961)	50	M	300	4 sem.	-	3 %	-	Cytolyse	?	1 mort	Sarcoïdose
REYNOLDS (59) (1962)	56	M	300 (5,4 mg/ kg)	6 sem.	+	14 %	-	Cytolyse	P.A.S.		Silicose
GOKÇEN (31) (1963)	49	M	300	39 jours	+	-	+	Cytolyse	P.A.S.		
BERTE (7) (1964)	1cas	-	élevée	-	-	-	-	-	-		
" (1964)	1cas	-	élevée	-	-	-	-	-	-		
DENIS (27) (1966)	35	M	-	25 jours	+	-	+	-	-		
O'SULLIVAN (53) (1966)	44	M	300 (4 mg/ kg)	33e jour	+	3 %	+	Cytolyse	P.A.S.		
LEDERMAN (41) (1968)	23	F	300	44e jour	+	13 %	+	Cytolyse	S.M.Y ?	***	
	23	F	300	43e jour	+	13 %	+	Cytolyse	S.M.Y ?	****	
ASSEM (3) (1969)	42	M	?	1 mois	+	8 %	+	Cytolyse	S.M.Y.	*	Ictère à 14 ans
MARTIN (48) (1970)	40	M	300	1 mois	-	-	-	Cytolyse	B.S.P.	**	

Mais le traitement est poursuivi plusieurs mois, car à l'époque l'étiologie iatrogène possible de l'ictère n'est pas soupçonnée.

Une ponction-biopsie hépatique, faite au 9e mois, montre l'existence d'une cirrhose qualifiée de post-nécrotique.

Le décès survient par rupture de varices oesophagiennes.

- Le cas de COHEN et KELSER (19) est celui d'un noir de 50 ans, chez qui l'ictère apparaît à la 4ème semaine d'un traitement par 300 mg d'I.N.H. et 6 mg de Méthylprednisolone pour une sarcoïdose à manifestations pulmonaires et cutanées. Le malade recevait en outre de l'insuline pour un diabète découvert un an plus tôt.

La ponction-biopsie du foie montre une hépatite diffuse et les épreuves fonctionnelles, une cytolyse hépatique. Le malade est considéré comme ayant une hépatite virale et traité comme tel.

L'I.N.H. est suspendu. Il sera repris quelques mois plus tard, associé à ce moment-là au P.A.S., avec survenue au 9e jour d'un coma, mortel le 14e jour.

La vérification montre une nécrose aiguë du foie.

Les auteurs insistent bien sur les relations chronologiques entre l'administration de l'I.N.H. et les épisodes d'ictère.

Celui-ci apparaît, ainsi que les perturbations des épreuves fonctionnelles, 30 jours après le début du traitement. Ils s'amendent rapidement après arrêt du traitement par l'Isoniazide. Celui-ci est à nouveau prescrit et l'ictère réapparaît 45 jours plus tard. La question reste posée de savoir si on peut établir un rapport entre l'issue fatale et la non interruption de l'I.N.H. lors de la récurrence de l'ictère.

3)- Polythérapie incluant I.N.H. et Rifampicine.

Nous étudierons successivement :

- l'ensemble des cas publiés,
- et, parmi ceux-ci, les ictères.

a)- On trouvera, sur le tableau n° 3, les principales publications concernant les accidents hépatiques.

Sur 770 malades, on note :

- 5 hyperbilirubinémies sans ictère ;
- 32 cas d'élévation des transaminases sériques,
- et 43 ictères, dont 11 ont eu une évolution fatale.

b)- Ceux-ci sont regroupés sur le tableau n° 4.

- Le chiffre de 43 ictères sur un total de 770 malades traités par la Rifampicine peut être discuté. En effet, il est impossible d'éliminer, pour la plupart d'entre eux, le rôle d'une étiologie virale; la recherche de l'antigène australien n'a pas pu être faite dans tous les cas et - nous l'avons vu - les ictères présentés par les patients, où la recherche de l'antigène australien a été positive, ne présentaient aucun caractère clinique ou anatomique spécifique et différent de ceux que nous avons observés (DECROIX).

- Circonstances d'apparition :

1/- La dose de Rifampicine ne semble pas devoir jouer un rôle : les ictères survenant aussi bien avec des doses de 600 mg/jour (34 fois sur 43) que de 900 mg ou plus (9 fois sur 43). On rattache à ce deuxième groupe l'observation n° 1 de LEES, où la dose était élevée en fonction du poids.

2/- Par contre, l'existence de tares préexistantes est significativement élevée chez la plupart des malades ayant eu un ictère : 25 fois sur 43, soit près de 60 % des cas.

T A B L E A U III

AUTEURS	Nombre de MALADES	DOSE (mg/j.) RAMP	DUREE du TRAITEMENT	ANTIBIOTIQUES ASSOCIES	TRANSAM. SANS ICTERE	BILIRUBINE SANS ICTERE	ICTERE
CONSTANS (21) DELAUDE (68)	56 18	900 600 (1 fois 900)	3-9 mois 1-13 mois	INH (10 mg/kg)	5	2	3
BROCARD (12)	40	600	1-3 mois	INH - EMB	-	-	2
MORERE (68)	51	600	3-6 mois	PAS - KAVA	2	0	2
LAMY (68)	28	600-900	1-10 mois	INH - EMB	1	3	5
COLLAGNIER (52)	32	600-900	3-4 mois	INH - EMB	1	-	0
PIERRE BOURGEOIS (68)	19	-	-	INH - PAS	-	-	1
DURON (68)	53	600	1-5 mois	INH	-	-	-
PARROT (68)	23	600-900	2-13 mois	EMB - PYRAZ	0	0	0
MACQUET (68)	8	600	2-8 mois	EMB (seul)	0	0	0
DEJUDONNE (68)	35	600-900	-	EMB (et autres majeurs)	0	0	0
WEIL (68)	52	600	1-8 mois	INH - EMB	1	-	0
PALLANZA (55)	9	450-600	2-5 mois	PAS - ETHIO	0	0	1
VIRCHOW (70)	22	500	3 mois	ETHIO-CAPREO.	1	0	0
TACQUET (68)	19	600-900	2-13 mois	INH - EMB	0	-	4
GYSELEN (68)	59	600	4 mois	INH - EMB	0	0	0
TRICOIRE (69)	21	600-900	1-12 mois	INH-EMB-PTA	-	-	1
LESOBRE (43)	50	600-900	1-8 mois	INH-EMB-ETA	3	-	12
GUILLERMAND (33)	35	900	-	INH-EMB-MPZ	0	0	0
LEES et col. (42)	50	600	-	INH	-	-	4
Série personnelle	100	600	-	INH-SMY ou EMB	18	0	9
TOTAUX	770				32	5	44

T A B L E A U IV

AUTEURS	SEXE	AGE	TARES	DOSE (mg)	ANTIBIOTIQUES ASSOCIES	DELAI D'APPA- RIATION	BILIRU- BINE	TRANSAMI- NASES	EVOLUTION
PALLANZA (56)				600	Ethio	2 mois			?
TACQUET (68) 1	M	21	-	900	INH-Ethamb-PAS	2 mois	121	2020-1280	Régression (3 mois)
2	M	66	-	900	I.N.H.	1 mois	75	462-764	Régression (10 j.)
3	M	57	Ethyl	900	INH-Ethio-SMY	5 mois	79	95-90	Mort
4	M	45	Diabète	900	(Carbutamide)	1 mois	71	Normales	Régression (12 j.)
DELAUDE (68) 1	M		Cancer du foie	600	INH-Ethamb	-	-	Normales	<u>sous</u> <u>Mort</u>
2	M		Insuffi- sance rénale	600	INH-Ethamb	-	-	Normales	Régression (1 mois)
MOURERE (68) 1		59	Ethyl	600	I.N.H.	6 mois	112	(5,9-2,3)	Régression
2		69	Ethyl	600	I.N.H.	2 mois	83	(1,9-3,3)	Régression
3		78	Ethyl	600	I.N.H.	6 sem.	33	(1,6-2)	Mort
4		63	Ethyl	600	I.N.H.	6 sem.	-	-	Régression
5		65	Diabète	600	I.N.H.	8 mois	109	(16-14)	Mort
FAVEZ (68)	F	41	Ethyl	1050	INH-SMY-PAS	1 mois	27,3	41-49	Régression (12 j.)

AUTEURS	SEXE	AGE	TARES	DOSE (mg)	ANTIBIOTIQUES ASSOCIES	DELAI D'APPA- RIITION	BILIRU- BINE	TRANSAMI- NASES	EVOLUTION
CONSTANS (21)	M	21	-	900	I.N.H.	45 jours	25	peu elev.	Régression (15 j.)
	M	35	Ethyl	900	I.N.H.	14 jours	49	54	Régression
	M	62	Ethyl	900	I.N.H.	14 jours	14	90-45	Régression (8 j.)
BROCARD (12)	F	35	-	600	Kana-PAS	25 jours	-	2300-3900	Régression (12 j.)
	F	61	-	600	Kana-PAS	61 jours	62	150-100	Régression (18 j.)
TRICOIRE (69)	M	44	Ethyl	600	SMY	2 mois	-	-	Régression (21 j.)
LESOBRE (43)	M	59	Ascite	600	INH-PAS	9 jours	190	65-40	Mort
	M	44	Ethyl	600	INH-Prothio-SMY	9 jours	26	50-44	Mort
	M	67	Ethyl	600	INH-Ethamb	7 jours	110	50-31	Mort
	F	49	-	900	INH-Ethamb	10 jours	70	380-355	Mort
	M	65	Ethyl	600	INH-Ethamb	17 jours	80	59-72	Régression (8 j.)
	M	35	-	600	INH-SMY	6 jours	15	450-320	Régression (26 j.)
	M	15	-	600	INH-Prothio-SMY	9 jours	22	49-195	Régression (11 j.)
	F	41	-	600	INH-Ethamb-Cyclo	14 jours	80	33-20	Régression (8 j.)
	M	57	Ethyl	600	INH-SMY	12 jours	-	115-46	Régression (4 j.)
	M	71	Ethyl	600	INH-Prothio	8 jours	-	50-42	Régression (19 j.)
	M	34	-	600	INH-Ethamb-PAS	8 jours	60	20-20	Régression
	F	35	-	600	INH-Ethio-Ethamb	10 jours	-	125-95	Régression (5 j.)

COLLAGNIER (68)		PAS-INH	3 mois	Rég. en 8 jours - Rég. en 3 semaines sous RAMP seule
LEES (42)	1	INH	24 jours	102-69
	2	INH	32 jours	550-680
	3	INH	17 jours	134-600
	4	INH	50 jours	425-275
DECROIX	1	INH	10 jours	170-73
	2	INH	34 jours	195-83
	3	INH	6 jours	10-113

600
(14
mg/kg)

Bronchite

-

-

-

Ethyl
CachexieEthyl
Cachexie
Ethyl
CirrhoseM

M

M

M

F

M

F

AUTEURS	SEXE	AGE	TARES	DOSE (mg)	ANTIBIOTIQUES ASSOCIES	DELAI D'APPA- RITION	BILIRU- BINE	TRANSAMI- NASES	EVOLUTION
DECROIX	M	63	Ethyl	600	INH	90 jours	40	540--	Rég. en 1 mois PBH avant: Stéatose PBH pendant: cholostase + cytolysé
5	M	43	Ethyl	600	INH	9 jours	44	320-70	Rég. en 15 jours PBH: Cholostase + cytolysé, Rechute ictère, 3e mois sans I _{ct}
6	M	69	Ethyl	600	INH	14 jours	16	35-45	Rég. en 1 mois t _t sans arrêt du I. PBH: minime cho- lestase
7	F	44	Ethyl	600	INH	14 jours	85	85-400	Rég. en 8 jours après arrêt I _{ct} . PBH: stéatose + Cholestase
8	F	19	-	600	INH	21 jours	55	900-620	Rég. en 25 jours sans arrêt I _{ct} .
9	M	33	-	600	INH	30 jours	10	180-200	Rég. en 1 mois. PBH → cytolysé, cholestase. 2e ictère 8 mmois plus tard. 3e ictère 1 an plus tard.

Parmi ces tares, on note un diabète, une insuffisance rénale, une bronchopneumopathie chronique, un cancer de l'oesophage, un aspergillome pulmonaire.

Surtout, 23 fois, une atteinte hépatique est notée :

22 fois, un éthylisme,

1 fois, un cancer.

Ces considérations rejoignent celles faites sur notre statistique où on notait 11 % d'ictères chez les alcooliques et 5 % chez les sujets à foie sain.

3/- Enfin, on peut retenir comme facteur favorisant supplémentaire, les médicaments associés :

- 40 fois, en effet, l'Isoniazide est associé à la RAMP.
- 1 fois, il s'agit d'un diabétique recevant du Carbutamide dont l'hépto-toxicité est connue (56).

- Le délai d'apparition de l'ictère se situe entre 1 et 3 semaines.

- Sa durée d'évolution a été inférieure à 1 mois 20 fois, et à 3 semaines 18 fois sur 22.

- Les caractères de l'ictère sont beaucoup moins stéréotypés que dans le cas de la monothérapie à l'INH. Dans l'ensemble, il s'agit d'ictères mixtes, cholestatiques et cytolytiques, et d'intensité modérée.

- L'hyperbilirubinémie est mixte avec prédominance du type conjugué.
- L'élévation des transaminases reste modérée. Des taux supérieurs à 1.000 unités ne sont observés que dans 2 cas (BROCARD - TACQUET).

Toutes ces données sont tout à fait superposables dans notre statistique et dans la revue de la littérature.

Enfin, nous avons vu que, dans 8 cas d'ictère sur 9 de notre série, une biopsie hépatique avait montré des lésions identiques à celles observées au cours des 3 hépatites virales authentifiées par la recherche de l'antigène australien.

-- Evolution :

Sur les 44 cas rapportés dans le tableau n° 4, l'évolution est favorable 33 fois (73 % des cas) et mortelle 11 fois (24 % des cas).

1/- L'ictère a régressé malgré la poursuite de la RAMP dans 12 cas (CONSTANS 1-2-3 ; DELAUDE 2 ; LESOBRE 11-12 ; TACQUET 4 ; OLLAGNIER ; LEES 4 ; DECROIX 6-8).

2/- Dans les cas où la RAMP avait été arrêtée, sa reprise ultérieure :

a- n'a provoqué aucun incident dans 4 cas (BROCARD 1 ; TRICOIRE ; LEES 2-3) ;

b- l'ictère est réapparu dans 3 cas (FAVEZ ; LESOBRE 8 ; LEES 1).

3/- L'ictère a rechuté sans reprise du traitement dans 2 cas (DECROIX 5-9).

4/- Le principal problème est posé par l'évolution mortelle observée dans 11 cas (DELAUDE 1 ; LESOBRE 1-2-3-4 ; MORERE 3-5 ; TACQUET 3 ; DECROIX 1-2-3).

Il faut cependant remarquer d'emblée que dix fois il s'agissait de malades tarés en très mauvais état général, voire en grande cachexie (4 cas) ou porteurs d'une cirrhose décompensée (3 cas), d'un diabète et d'une cirrhose (1 cas), d'un cancer du foie (1 cas) ; enfin, dans un cas, le décès était secondaire à une embolie pulmonaire. Chez neuf de ces malades, au foie déjà profondément altéré, la Rifampicine n'a pas fondamentalement modifié une évolution irréversible.

Notons d'ailleurs que, dans un cas, l'évolution fatale a été précédée d'une amélioration des tests biologiques et de l'ictère (DECROIX 1).

Seul, un cas s'écarte notablement des précédents : l'observation n° 4 de LESOBRE, où l'ictère mortel apparaît chez une femme non tarée de 49 ans, au 10^{me} jour d'un traitement associant 900 mg de RAMP, 450 mg d'INH, et 1 g d'ETAMB. A la vérification, nécrose cellulaire hépatique sans cirrhose.

L'analyse de ces faits cliniques montre :

- que la Rifampicine a probablement un rôle déclenchant dans l'apparition de l'ictère. Dans l'observation n° 1 de LEES, il y a eu récurrence de l'ictère à la reprise du traitement par RAMP et INH, mais aucun trouble lorsque, après nouvel arrêt, le traitement a été repris par INH et Ethambutal.

- que les altérations hépatiques préexistantes, jointes à l'association de drogues dont certaines sont hépato-toxiques, sont sans doute des facteurs favorisant l'apparition d'ictères parfois mortels.

Nous allons donc envisager :

- . les incidences hépatiques du PAS et de l'INH ;
- . le métabolisme hépatique de la RAMP.

C) - PATHOGÉNIE DE L'HÉPATO-TOXICITÉ
DES TUBERCULOSTATIQUES en excluant LA RAMP.

- Parmi toutes les drogues utilisées successivement dans le traitement de la tuberculose,

. il en est de très hépato-toxiques comme les sulfones, les thiosemicarbazones, le pyrazinamide (13) ;

. d'autres, tels l'éthambutal, n'ont donné lieu - sur une statistique portant sur 1.700 malades traités - à aucun cas d'hépatite pouvant être attribué à ce médicament (11).

- En fonction de ces inégalités, et pour des raisons pratiques qui résultent de l'éventail antituberculeux utilisé préférentiellement en 1971, nous n'envisagerons l'hépatotoxicité que de deux médicaments :

(- le P.A.S.,

(- l'I.N.H..

1) - Nous l'avons vu, le P.A.S. est le plus souvent associé à l'I.N.H. dans le traitement des cas rapportés. Quel peut être son rôle dans le déclenchement de l'ictère ?

- Théoriquement, il n'est pas négligeable. En effet, SIMPSON et WALKER trouvent 11 morts dans 229 cas d'hypersensibilité au P.A.S. (66).

. 7 de ces décès étaient dus à une nécrose aiguë du foie.

. Ailleurs, il s'agit d'un syndrome cholestatique analogue à celui induit par la chlorpromazine (66 - 35). Parfois, il s'agit d'un syndrome mixte (35 - 54). Rarement enfin, l'ictère est de nature hémolytique (65). Le plus souvent, l'ictère et l'hépatomégalie surviennent 4 à 30 jours après la survenue d'un syndrome d'intolérance associant fièvre,

prurit et éruption cutanée. Cette triade survient 3 à 4 semaines environ après le début du traitement par le P.A.S..

Ainsi, un ictère cytolytique avec manifestations allergiques peut-il être dû au seul P.A.S..

- En pratique, dans la plupart des observations, les auteurs montrent bien que c'est en fait l'administration d'I.N.H. ou sa réintroduction dans le schéma thérapeutique qui déclenche les phénomènes hépatiques (19). On peut faire remarquer alors que ces manifestations ne témoignent que de l'hypersensibilité "croisée" entre I.N.H. et P.A.S.. En effet, de nombreux auteurs (7 - 66 - 25 - 15) pensent que l'hypersensibilité à un médicament antituberculeux augmente le risque d'hypersensibilité à d'autres drogues semblables.

Mais, dans la plupart des observations rapportées, l'administration parallèle de P.A.S. ne provoque aucun phénomène d'intolérance hépatique.

Il semble donc logique d'admettre que les ictères survenant au cours d'un traitement par P.A.S. + I.N.H. puissent être dus pour une part à ce dernier.

2)- Envisageons maintenant les problèmes pathogéniques et pratiques concernant l'I.N.H. :

a)- Pathogénie des effets hépatiques de l'I.N.H..

On peut schématiquement considérer deux mécanismes : toxique et allergique.

- La toxicité de l'I.N.H. peut être directe ou indirecte (ZIMMERMAN).

. La toxicité directe provient des produits de la dégradation de l'I.N.H..

Celui-ci est éliminé rapidement (75 à

95 % de la radio-activité ingérée est retrouvée dans les urines des 24 heures).

25 % de l'I.N.H. reste à l'état pur et 75 % subit un ensemble de transformations (Acétylation ; décomposition en acide isonicotinique et ammoniacque ; combinaison et formation d'hydrazones), transformations qui sont rapides et ont lieu en particulier dans le foie.

. La toxicité indirecte réunit deux syndromes vitaminoprives :

Anicotinose (vitamine PP),
et Apyridinose.

Les réactions toxiques sont responsables de manifestations essentiellement nerveuses (névrite, convulsions) dont la fréquence n'est pas négligeable (Halla BROWN).

- Beaucoup plus rares sont les réactions allergiques.

Les manifestations en sont connues : fièvre, hépatite, pneumopathies allergiques, réactions cutanées.

Elles sont déclenchées par un conflit Antigène-Anticorps, l'I.N.H. faisant figure d'A.G.. Le site exact de formation de l'A.C. est discuté.

b)- En pratique, que doit-on retenir de ces hypothèses pathogéniques ?

- Il est évident que des incidents existent en cours du traitement par l'I.N.H., même si leur très faible nombre en regard de la masse d'I.N.H. administrée depuis 1952* a pu faire dire aux membres de l'American Thoracic Society, en 1967, que ce médicament n'avait pratiquement aucun effet secondaire (2).

- En définitive, il apparaît :

. que l'I.N.H. à doses fortes et prolon-

gées peut avoir un effet toxique direct sur le foie au moins chez l'animal, et peut-être chez l'homme (59).

. que le plus grand nombre d'ictères à l'I.N.H. rapportés dans la littérature sont le résultat d'une hypersensibilité.

- En effet, le rôle toxique direct n'est suspecté que pour les cas de BRÜGGER : 4 décès chez des jeunes enfants recevant de l'I.N.H. à doses fortes et prolongées (16).

Il est d'ailleurs à remarquer que des doses fortes ne donnent le plus souvent aucune toxicité hépatique significative : c'est le cas dans la publication de BIEHL et NIMITZ (10) qui concerne des adultes recevant 6 à 24 mg/kg d'I.N.H.

On peut en rapprocher l'observation de RISTICH et KOURTECHE, relatant une tentative de suicide par plus de 8 g d'I.N.H. ayant donné, trois semaines plus tard, un tableau clinique d'hépatite aiguë ayant régressé en 8 jours (60).

- Aussi, finalement, faut-il faire la plus large place au mécanisme allergique.

Les arguments principaux en ont été cités : délai d'apparition, triade symptomatique précédant l'ictère, tests cutanés.

Des arguments de plus grande valeur sont fournis dans quelques cas précis :

. Dans l'observation de GÖKÇEN, le sérum du malade contenait un complément fixant ces anticorps antifoie (31).

Il y avait d'ailleurs deux types d'anticorps distincts : l'un à tropisme dirigé vers le cytoplasme des hépatocytes, l'autre vers celui des cellules des canalicules biliaires.

. ASSEM et col. (3) rapportent un cas d'ictère survenu au cours d'un traitement associant I.N.H., P.A.S. et Streptomycine, chez qui le test de

transformation lymphoblastique était très fortement positif à l'I.N.H., témoignant d'une hypersensibilité de type retardé.

Il est à remarquer que les tests cutanés étaient négatifs à l'I.N.H. et au P.A.S., et positifs à la streptomycine, et que la réintroduction des trois médicaments dans un but de désensibilisation ne provoqua aucune réaction clinique.

Cette absence de réaction à la réintroduction de l'antigène ne va pas à l'encontre de l'hypothèse allergique : en effet, chez les malades ayant développé une hypersensibilité à la chlorpromazine, la réintroduction de la drogue ne fait réapparaître les manifestations allergiques que dans 60 % des cas environ (65).

- V -

Chapitre Quatre

METABOLISME HEPATIQUE DE LA RIFAMPICINE

La Rifampicine dérive de la Rifamycine SV.

= Le contraste initialement constaté entre :

- une importante différence de concentrations pour la même activité antibactérienne in vitro et in vivo, d'une part,

- et une élimination hépatique aussi rapide pour les deux médicaments, d'autre part,

laissa perplexes les premiers expérimentateurs.

La solution fut amenée par la découverte d'une propriété spécifique à la RAMP : sa réabsorption par le tube digestif après élimination dans la bile (SCHEMA 1).

= L'existence de ce cycle entéro-hépatique suffit à expliquer déjà des interférences possibles entre la Rifampicine et divers produits :

. Au niveau de la muqueuse intestinale, la preuve est faite que certaines substances sont absorbées préférentiellement à la RAMP.

C'est le cas des opacifiants biliaires administrés per os.

De même, la digestion gêne l'absorption intestinale de la RAMP, comme celle de nombreuses drogues.

Dans ces deux exemples, il y a donc diminution du taux sérique du médicament.

. Au niveau de l'excrétion biliaire, le phénomène est inverse en ce qui concerne les opacifiants biliaires administrés par voie veineuse. Comme ils ont, là aussi, la prépondérance, l'excrétion de la RAMP va diminuer et son taux sérique augmentera.

La BSP, par contre, verra son excrétion biliaire diminuer après administration de RAMP. Cette notion doit être connue pour interpréter les épreuves de traversée hépatique chez les malades soumis à la Rifampicine.

= Récemment, FUREZ et MAGGI ont précisé les phénomènes chimiques du métabolisme hépatique de la Rifampicine (29 - 47).

. Au cours de son passage dans le foie, la RAMP subit une désacétylation en position 25.

On a pu montrer que, 2 heures après son ingestion, 50 % de la RAMP est sous forme désacétylée. Cette quantité atteint presque 100 % à la 6e heure.

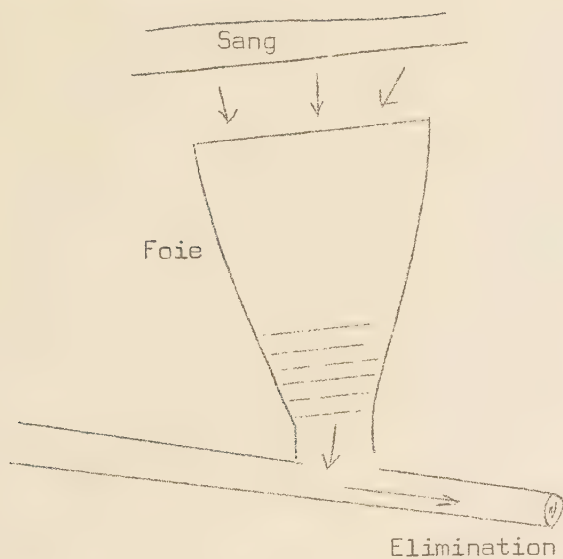
. D'autre part, la DA-RAMP ingérée est absorbée par la muqueuse intestinale ; mais à l'inverse de la forme acétylée, elle n'est pratiquement pas réabsorbée après son élimination dans la bile.

.. En définitive, le cycle entéro-hépatique peut se schématiser comme suit : (SCHEMA 2)

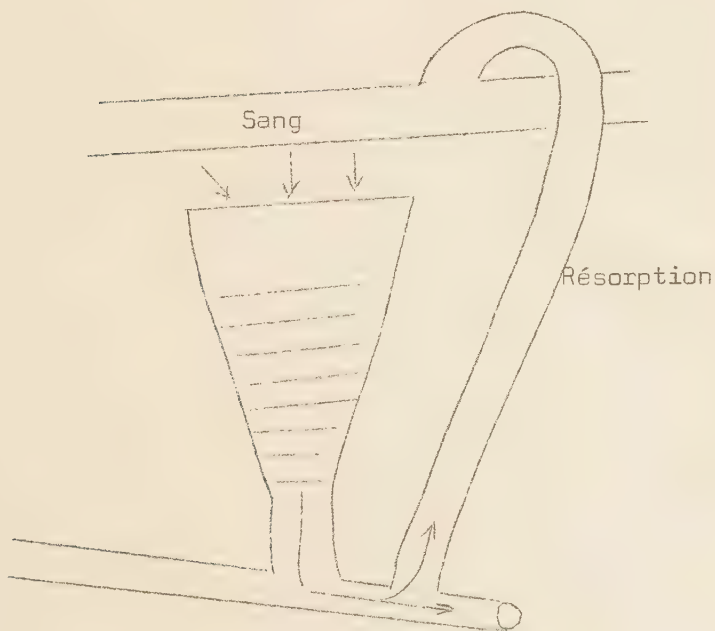
Seule, la Rifampicine non désacétylée, éliminée dans la bile et réabsorbée par l'intestin, est renvoyée dans la circulation générale, contribuant à y maintenir un taux élevé.

Quand toute la Rifampicine est sous forme désacétylée, le taux sérique baisse rapidement (vers

SCHEMA 1

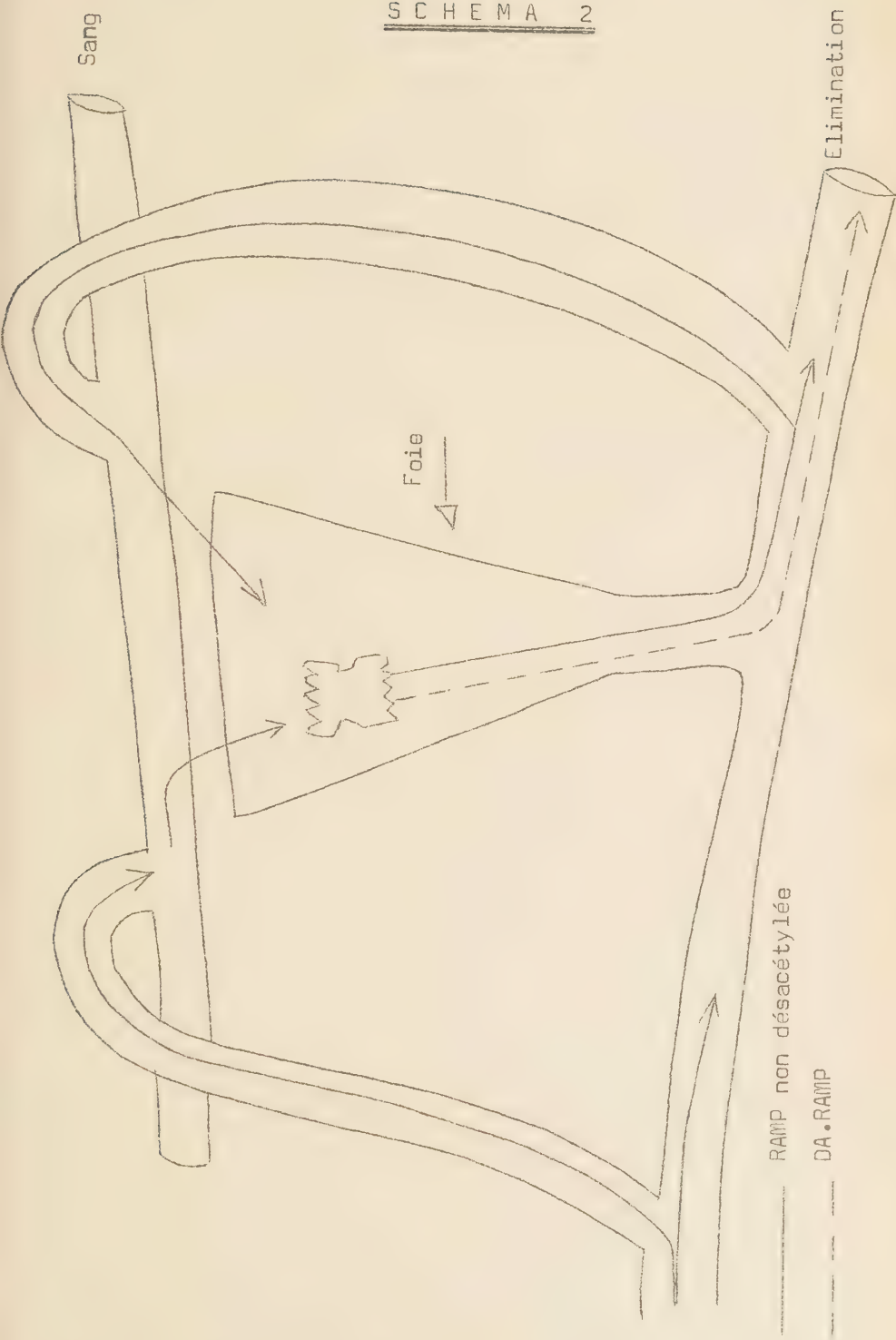


RIFAMYCINE SV



RIFAMPICINE

S C H E M A 2



la 6ème heure après ingestion).

. Plus la désacétylation est rapide, plus la chute des taux sanguins sera précoce.

La capacité de désacétylation de la RAMP par le foie dépend de plusieurs facteurs :

1- Au-dessus de certaines doses, le foie est saturé et les taux sériques montent. CURCI a montré que le seuil chez le rat et le cobaye se situait aux environs de 40 mg/kg.

2- A doses égales, un parenchyme préalablement altéré aura une capacité d'excrétion moindre qu'un foie intact. Dans ce cas également, les taux monteront (CONSTANS - BROUET - SPRING DETTLI).

3- A l'inverse, la constatation d'une diminution des taux sériques au bout de quelques semaines (BROUET - CONSTANS - BASTIN) plaide pour l'hypothèse selon laquelle le processus enzymatique de la désacétylation est stimulé par l'administration prolongée quotidienne du produit (Induction enzymatique - BURNS).

- VI -

Chapitre Cinq

DISCUSSION

Au terme de cet exposé, que doit-on retenir du rôle exact de la Rifampicine dans les ictères observés ?

La synthèse des différents éléments précédemment avancés peut fournir une réponse.

A)- La Rifampicine sollicite le métabolisme hépatique :

1)- et sur le foie d'un individu sain cette sollicitation sera parfaitement compensée par un fonctionnement accru de la glande.

Viennent en témoigner les observations où sont constatées des diminutions des taux de Rifampicinémie au cours du traitement.

On peut en rapprocher les cas où on note une amélioration des tests fonctionnels hépatiques initialement modérément perturbés.

2)- L'altération franche des fonctions hépatiques aura deux conséquences :

- une moins bonne excrétion de la RAMP, dont les taux sériques monteront ;

- une saturation plus rapide des processus globaux de détoxication, du fait du métabolisme propre de la RAMP, et en conséquence une augmentation de la rétention de drogues connues pour être hépatotoxiques.

3)- Ces conditions sont, en pratique, réunies chez le tuberculeux, éthylique, recevant des drogues hépatotoxiques ; en effet :

1- On sait qu'un certain degré de stéatose s'observe :

- d'une part, chez l'alcoolique, chez qui ce toxique perturbe le métabolisme lipidique ;

- d'autre part, chez le tuberculeux, en dehors de toute imprégnation éthylique et de tout traitement :

. Expérimentalement, BALEA et coll. ont montré que l'infestation tuberculeuse chez la souris s'accompagne constamment de lésions hépatiques dues au B.K. avec, dans certains cas, une surcharge stéatosique (4).

. En clinique, GIRARD, BAN, EGELI, GENTILINI ont montré, par ponction-biopsie hépatique, l'existence d'une stéatose hépatique chez des tuberculeux non éthyliques.

- Enfin, certains médicaments adjuvants au traitement antituberculeux peuvent donner lieu à une stéatose. C'est le cas de la vitamine PP.

2- La cytolyse hépatique est le substratum anatomique au cours des ictères colligés pendant une chimiothérapie par I.N.H..

B)- Ainsi, peut être proposé le schéma des conditions de survenue des ictères au cours du traitement par la Rifampicine, compte tenu des cas colligés :

1)- Altération préalable du foie par un double mécanisme :

- . Imprégnation éthylique ancienne,
- . Tuberculose récente,

avec, d'une part, développement d'une stéatose hépatique,

d'autre part, perturbation des épreuves fonctionnelles hépatiques fréquemment constatée avant tout traitement.

2)- Ce foie altéré va devoir métaboliser et excréter les médicaments administrés. Ce surcroît de travail sera parfois impossible et il se produira une accumulation de métabolites :

- soit médicamenteux :

tels que la RAMP avec augmentation de son taux sérique ;

tels que l'I.N.H. avec le risque de cytolyse ;

- soit normalement excrétés, telle la bilirubine, avec apparition d'un ictère.

C)- Mais ce schéma n'explique pas tout :

- Il insiste bien sur le rôle des altérations hépatiques préexistantes, liées le plus souvent à une intoxication éthylique. Ce point suffit sans doute à expliquer des grandes différences en fonction des pays :

Les statistiques italiennes comportent, par exemple, beaucoup moins d'ictères que les françaises.

- Mais il ne rend pas compte des pourcentages très variables suivant les statistiques d'un même pays.

Certains auteurs rapportent de nombreux cas d'ictères dans une même série (12 sur 50 malades chez LESOBRE - 9 sur 100 chez DECROIX).

D'autres rapportent des séries très longues sans ictère.

Dans ces conditions et compte tenu des caractères cliniques, biologiques, évolutifs des cas rapportés précédemment, on peut penser que le risque d'hépatite due à un virus de rencontre n'est pas négligeable.

Les arguments en sont :

1- Le mode de survenue des ictères,
Leurs caractères histologiques,
Leur durée,
qui sont en tous points comparables à l'hépatite virale.

2- Les récurrences sans reprise du traitement (DECROIX n° 5 et n° 9).

Dans l'observation n° 5 où l'ictère a régressé en 15 jours, on observe une rechute ictérique au troisième mois sans reprise du traitement.

Dans l'observation n° 9, l'ictère régresse en un mois après l'arrêt du traitement. Le malade fait un deuxième ictère huit mois plus tard et un troisième un an plus tard. Plusieurs ponctions-biopsies hépatiques sont pratiquées qui montrent l'existence d'une hépatite chronique.

3- La recherche de l'antigène australien :

n'a été faite que 6 fois sur 43 ictères ;
même négative, elle n'élimine pas l'hépatite virale, puisqu'elle n'est positive que dans 60% des cas.

AU TOTAL :

L'hépatotoxité de la Rifampicine semble exclue.

La compétition et la juxtaposition de plusieurs

métabolismes au niveau d'un hépatocyte fragilisé peut expliquer la survenue d'accidents avec ictère.

La possibilité d'un virus de rencontre reste possible et expliquerait certaines séries où le hasard semble exclu.

- VII -

C O N C L U S I O N S

= Il est rapporté 100 observations de malades traités par une polychimiothérapie antibuberculeuse associant trois médicaments dont :

- 1'INH à la dose de 300 mg par jour
- et la Rifampicine à la dose de 600 mg par jour.

Dans 60 % des cas, un éthylisme est retrouvé, avec confirmation de l'atteinte hépatique par biopsie 22 fois.

Douze ictères sont observés, dont trois certainement dus à un virus de rencontre (antigène Australia positif).

Restent neuf ictères - dont trois mortels - pour lesquels le rôle de la Rifampicine doit être discuté.

= Ce médicament dérive de la Rifamycine SV. Il possède une structure chimique particulière et un mécanisme d'action original.

= La toxicité hépatique de plusieurs antituberculeux est analysée à la lumière de données expérimentales et cliniques.

• Expérimentalement :

la toxicité de 1'INH est connue ;

celle du PAS est plus rare ;
quant à la Rifampicine, elle semble dénuée
de toute hépato-toxicité propre.

. Les observations cliniques corroborent ces
faits, mais compliquent les données dans la mesure
où :

d'une part, il s'agit de malades au foie
le plus souvent altéré,

d'autre part, qui reçoivent une polythé-
rapie.

= Quoi qu'il en soit, il ressort des différentes
statistiques de la littérature :

. que la monothérapie à la Rifampicine ne
s'accompagne en pratique jamais d'ictère (trois cas
sur 836 malades) ;

. que son métabolisme hépatique, actuellement
bien connu, explique la survenue d'ictère par compéti-
tion avec l'excrétion de la bilirubine chez un malade
aux fonctions hépatiques altérées et plus ou moins
saturées par la détoxication d'autres drogues ;

. que, dans ces conditions, l'accumulation de
certains composés toxiques peut provoquer une cytolysé
hépatique ;

. qu'enfin la possibilité d'hépatite virale
mérite d'être discutée dans tous les cas, dans la
mesure où :

1- les ictères sont le plus souvent groupés
dans une même série de malades ;

2- leurs caractères cliniques, évolutifs et
biologiques sont très comparables à ceux des ictères
viraux.

EN PRATIQUE :

L'avènement de drogues antituberculeuses puissantes, dont la Rifampicine est la plus récente, permet d'espérer une réduction notable des durées de traitement.

Encore faut-il s'entourer de certaines garanties, parmi lesquelles :

- Dépistage de toute anomalie hépatique pré-existante par :

l'anamnèse,
les examens biologiques,
si possible la biopsie hépatique.

Pour certains, l'exclusion du malade du protocole de traitement par la Rifampicine, en cas d'altération hépatique importante.

- Une surveillance biologique systématique et régulièrement espacée au cours du traitement, en s'attachant plus aux variations des différents paramètres qu'à leur valeur absolue.

- En cas d'ictère, nécessité d'une enquête complète avec recherche de l'antigène Australia pour éliminer toute interférence virale.

- Quant à l'indication du traitement intermittent bi-hebdomadaire, dont les résultats sont comparables à ceux du traitement quotidien, il semble indiqué aux sujets à antécédents hépatiques.

VU & PERMIS D' IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

Pr. CASTAIGNE

Le Président
de la thèse,

Pr. DECROIX

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ACOCELLA G., NICOLIS F.B., et LAMARINA A. -
A study on the kinetics of rifampicin in man.-
Vth International Congress of Chemotherapy,
Wien 26-6, 1-7-1967.
- 2 - AMERICAN THORACIC SOCIETY - Chemoprophylaxis for
the prevention of tuberculosis. A statement
by an ad hoc committee.- Americ. Rev. Resp.
Dis. 1967, 96,558.
- 3 - ASSEM E.S.K., NDOPING N., NICHOLSON H. and WADE
J.R.- Liver damage and isoniazid allergy.-
Clin. Exp. Immunol. 1969, 5, 439-442.
- 4 - BALEA T., MARCHE C., MARCHE J.- Effets hépato-
biliaires de l'association Rifampicine-
Isoniazide. II- Etudes histologiques chez la
souris tuberculisée.- Thérapie, 1970, XXV,
125-130.
- 5 - BASTIN R., PECHERE J.C., TANCREDE C., SICARD D.
et HARPEY J.P.- Premiers résultats du traite-
ment par la Rifampicine de quelques états sep-
ticémiques dont 4 avec endocardite.- Bull.
Soc. Méd. Hôp. Paris, 1968, 119, 527-534.
- 6 - BELLAMY W.E., MAUCK H.P., HENNIGAR G.R., WIGOD
M.- Jaundice associated with the administration
of sodium p-amino-salicylic acid : review of
the literature and report of a case.-
Ann. Intern. Med. 1956, 44 : 764.

- 7 - BERTÉ S.J., DIMASE J.D., CHRISTIANSON C.S.-
Isoniazid, para-amino-salicylic acid and streptomycin intolerance in 1774 patients : an analysis of reactions to single drugs and drugs group plus data on multiple reactions, type and time of reactions, and desensitization.
- Amer. Rev. Resp. Dis. 1964, 90 : 598-606.
- 8 - BESSMAN A.N., HAWKINS R.- Hepatic coma as a complication of para-amino-salicylic acid therapy.
- Bull. Hopkins Hosp. 1961, 109 : 124.
- 9 - BICKERS J.N., BUECHNER H.A., HOOD B.J. and ALVAREZ-CHIESA G.- Hypersensitivity reaction to antituberculosis drugs with hepatitis, lupus phenomenon and myocardial infarction.-
New-Eng. J. Med. 1961, 265, 131.
- 10 - BIEHL J.P., NIMITZ H.J.- Studies on the use of a high dose of isoniazid. I- Toxicity studies.
- Amer. Rev. Tuberc. 1954, 70, 430-441.
- 11 - BOBROWITZ I.D.- Personnel communication, 1967.
Cité par LEDERMAN et coll.-
- 12 - BROCARD H., AKOUN G., DEPIERRE A., MUON N. et TOBE F.M.- Le traitement de la tuberculose pulmonaire par la Rifampicine.- Rev. Tuberc. Pneumol. 1969, 33, 211-225.
- 13 - PROUET G. et MARCHE C.- Les complications d'ordre métabolique et endocrinien produites par la chimiothérapie anti-tuberculeuse.-
Rev. Tuberc. Pneumol. 1964, 28 : 5-76.
- 14 - BROUET G., MODAI J. et VERGEZ P.- Essais cliniques de la Rifampicine en monothérapie. Etude des taux sériques.- Rev. Tuberc. Pneumol. 1969, 33, 27-42.
- 15 - BROW H., GOLDSTEIN G., CHAPMAN G.- Allergy to isoniazid. Successful immunization in two cases.
- Amer. Rev. Tuberc. 1956, 74 : 783.

- 16 - BRÜGGER H., Leberschäden durch Isonikotinyldiazin (INH) bei Kleinkindern.-
Tuberkulosearzt, 1956, 10, 339.
- 17 - BURNS J.J., CONNEY A.H. et KOSTER R.- Stimulatory effect of chronic drug administration on drug-metabolizing enzymes in liver microsomes.-
- Ann. N.Y. Acad. Sci. 1963, 104, 881-893.
- 18 - CANNEMAYER W., THOMSON J.R., LICHTENSTEIN M.R.-
Severe para-amino-salicylic acid hypersensitivity blood and lymph node studies.-
Blood, 1955, 10, 62.
- 19 - COHEN R., KALSER M.H., THOMSON R.V.- Fatal hepatic necrosis secondary to isoniazid therapy.-
J.A.M.A., 1961, 176, 877-879.
- 20 - CONSTANS P., SAINT PAUL M., MORIN Y., BONNAUD G. et BARIETY M.- Rifampicine : première étude des dosages plasmatiques au cours de traitements prolongés chez des tuberculeux pulmonaires.-
- Rev. Tuberc. Pneumol. 1968, 32, 991-1006.
- 21 - CONSTANS P., SAINT PAUL M., MORIN Y., BONNAUD G. et BARIETY M.- 56 tuberculoses pulmonaires récentes, traitées par l'association Rifampicine-Isoniazide selon une expérimentation codifiée.-
- Rev. Tuberc. Pneumol. 1969, 33, 145-162.
- 22 - COOK G.C., SHERLOCK S.- Jaundice and its relation to therapeutic agents.-
- Lancet, 1965, 1, 175.
- 23 - CURCI G., NINNI A. et DIMEZZA F. - Indagini sperimentali sulla farmacocinetica della Rifampicina.-
- Arch. Tisiol. 1968, 23, 293-315.
- 24 - DADDI G., CORNIA G., GRASSI C., PERNA G. et SCARPAZZA G.- Prime osservazioni sull'attività

della rifampicina per via orale nella tuber-
culosi polmonare cronica.- G. ital. Mal. tor.
1967, 21, 131-136.

- 25 - DAVIES D. and GLOWINSKI J.J.- Jaundice due to
isoniazid.- Tubercle, 1961, 42 : 504.
- 26 - DECROIX G., KREIS B., SORS Ch., BIREMBAUM J.,
LE LIRZIN M. et CANETTI G.- Comparaison entre
les régimes Rifampicine-Isoniazide administrés
quotidiennement et deux fois par semaine.-
Rev. Tuberc. Pneumol. 1969, 33, 751-768.
- 27 - DENIS J., CHEBAT J., MANOLESCO A.- Allergie à
l'isoniazide. - Rev. Tuberc. Pneumol. 1966,
30, 293-302.
- 28 - FEREBEE S.H.- Controlled chemoprophylaxis trials
in tuberculosis. A general review. - Adv.
Tuberc. Res. 1970, 17, 28-106.
- 29 - FURESZ S., SCOTTI R., PALLANZA R. et MAPELLI E.-
Rifampicin : a new rifamycin. III- Absorption,
distribution and elimination in man.-
Arzneimitt. Forsch. 1967, 17, 534-537.
- 30 - GELLIS S.N. and MURPHY R.V.- Hepatitis following
isoniazid. - Dis. Chest. 1955, 28, 462.
- 31 - GOKCEN M., ZINNEMAN H.H.- Liver "auto-antibodies"
in a case of drug-induced jaundice.-
Gastro-enterology, 1963, 44 : 69.
- 32 - GUILLERMAND J.- Toxicité et effets secondaires
de l'INH.- Rev. Prat. 1963, 18, 2277-2283.
- 33 - GUILLERMAND J.- Interférences hépatiques de la
Rifampicine.- Rev. Prat. 1970, 14, 2415-2433.
- 34 - HABER E. and OSBORNE R.K.- Icterus and febrile
reactions in response to isonicotinic acid
hydrazine.- New-Engl. J. Med. 1959, 260, 417.

- 35 - HENSLER N.M., SINGER E.P., HILL H.E.- Hypersensitivity reactions due to para-amino-salicylic acid : review of the literature and report of a case showing cholangiolitic hepatitis.- Amer. Rev. Tuberc., 1957, 76 : 132.
- 36 - HOFMANN F.- Monothérapie chronique des Lungentuberkulosen mit Rimactan. Bericht über eine dreimonatige Behandlungreihe.- Schweiz. Med. Wschr. 1968, 98, 1963-1967.
- 37 - HUGUES F.C., MARCHE C., et MARCHE J.- Effets hépato-biliaires de l'association Rifampycine-Isoniazide, I- Etude histologique chez le rat. - Thérapie, 1969, 24, 899-906.
- 38 - HUGUES F.C., MARCHE C., MARCHE J.- Effets hépato-biliaires de l'association Rifampicine-Prothionamide. I- Etude histologique chez le rat.- Thérapie, 1970, XXV, 131-136.
- 39 - KASPAR M.C. et REGLI J.- Rifampicin-monothérapie bei chronischer, bazillärer Lungentuberkulose.- Vth International Congress of Chemotherapy, Wien, 26-6-1-7-1967 : Proceedings, vol. IV, 43-47.
- 40 - KEBERLE H., MEYER-BRUNOT H.G. et SCHMID K.- Pharmacokinetic and metabolic studies with labeled rifamycin antibiotics.- Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1966, 365-370.
- 41 - LEDERMAN R.J., DAVIS F.B. and DAVIS P.J.- Exchange transfusion as treatment of acute hepatic failure due to antituberculosis drugs.- Ann. Intern. Med. 1968, 68, 830-838.
- 42 - LEES A.W., ASGHER B., HASHEM M.A. and SINHA B.N.- Jaundice after Rifampicin.- Brit. J. Dis. Chest. 1970, 64 : 90-95.
- 43 - LESOBRE R., RUFFINO J., TEYSSIER L., ACHARD F. et BREFORT G.- Les ictères au cours du traite-

ment par la rifampicine (12 observations).-
Rev. Tuberc. Pneumol. 1969, 33, 393-403.

44 - LEVI-VALENSI P., GIROULLE H., PLAQUET R., DUPAS
J.L., ABRIC J., DANSE E. et VON ACHEN P.-
Etude des variations des transaminases avant
tout traitement et au cours du traitement de
la tuberculose par la Rifampicine.- Rev. Tuberc.
Pneumol. 1970, 34, 422-428.

45 - LIEBER C.S.- Hepatic and metabolic effect of
alcohol.- Gastro-enterology, 1966, 50, 119-
133.

46 - LUCCHESI M., PALLOTTA G., ROSSI P. et SBAMPATO
M.- L'azione terapeutica della rifampicina,
derivato 3(4 metil.1.piperazinil-iminometil)
Rifamicina SV, nella tubercolosi polmonare.-
Ann. Ist. Carlo Forlanini, 1967, 27, 199-227.

47 - MAGGI N., FURESZ S., PALLANZA R. et PELIZZA G.-
Rifampicin desacetylation in the human organism.
- Arzneimitt. Forsch, 1969, 19, 651-654.

48 - MARTIN C.E. and ARTHAUD J.B.- Hepatitis after
isoniazid administration.- New-England J.
Med. 1970, 282, 433.

49 - MERRITT A.D. and FETTER B.F.- Toxic hepatic
necrosis (hepatitis) due to isoniazid.-
Ann. Intern. Med. 1959, 50, 804.

50 - NITTI V., CATENA E., NINNI A. et DI FILIPPO A.-
Indagini sperimentali sull'attivita antimico-
batterica della rifampicina.- Arch. Tisiol.
1966, 21, 867-910.

51 - NITTI V., CATENA E., BARIFFI F. et DELLI VENERI
F.- L'attivita terapeutica della Rifampicina
nella tubercolosi polmonare.- Arch. Tisiol.
1967, 22, 417-462.

52 - OLLAGNIER C., PERRIN L.F. et Mme VALLON - Essai

clinique de la Rifampicine.- In Symposium
Rifadine.

- 53 - O'SULLIVAN D.C.- Isoniazid jaundice during the
treatment of genito-urinary tuberculosis.-
Tubercle, London, 1966, 47, 221.
- 54 - PAINE D.- Fatal hepatic necrosis associated with
aminosalicylic acid.- J.A.M.A., 1958, 167, 285.
- 55 - PALLANZA R., ARIOLI V., FURESZ S. et BOLZONI G.-
Rifampicin : a new Rifamycin. II- Laboratory
studies on the antituberculous activity and
preliminary clinical observations.-
Arzneimitt. Forsch 1967, 17, 529-534.
- 56 - POPPER H. and SCHAFFNER F.- Drug induced hepatic
injury.- Ann. Intern. Med. 1959, 51, 1230-1252
et Arch. Intern. Med. 1965, 115, 128 et Ann. N.
Y. Acad. Sci. 1963, 104, 988.
- 57 - PORTA E.A., BERGMAN B.J. et STEIN A.A.- Acute
alcoholic hepatitis.- Amer. J. Pathol. 1965,
46, 657-689.
- 58 - RANDOLPH H. and JOSEPH S.- Toxic hepatitis with
jaundice occuring in a patient treated with
isoniazid.- J. Amer. Med. Ass. 1953, 152, 38.
- 59 - REYNOLDS E.- Isoniazid jaundice and its rela-
tionship to iproniazid jaundice.- Tubercle
(London), 1962, 43 : 375-381.
- 60 - RISTICH C. et KOURTECHE K.- Sur un cas d'into-
xication aiguë par Donicotinyl-hydrazine.-
Rev. Tuberc. Pneum. 1954, 18, 817-819.
- 61 - RUBIN B., HASSERT G.L., THOMAS B.G.H. and
BURKE J.C.- Pharmacology of isonicotinic acid
hydrazide (nydrazid).- Americ. Rev. Tuberc.,
1952, 65, 392-401.
- 62 - SCHARER L. and SMITH J.P.- Serum transaminases

elevations and other hepatic abnormalities in patients receiving isoniazid.- Ann. Intern. Med. 1969, 71, 1113-1120.

- 63 - SCHIATTI P., MAGGI N., SENSI P. et MAFFI G.-
Biliary excretion rate of semisynthetic Rifamycins in the Rat.- Chemotherapia 1967, 12, 155-171.
- 64 - SEHM G.- Rifampicin und Leberschädigung.-
Prax. Pneumol. 1970, 24, 439-442.
- 65 - SHERLOCK S.- Diseases of the liver and biliary system. 1968, 4th edn., Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edimburgh.
- 66 - SIMPSON D.G., WALKER J.H.- Hypersensitivity to para-aminosalicylic acid.- Americ. J. Med., 1960, 29, 297-306.
- 67 - SMITH J.P., SCHARER L.- Adverse effects of isoniazid and their significance for chemoprophylaxis.- Americ. Rev. Resp. Dis. 1970, 102, 821.
- 68 - SYMPOSIUM RIFADINE - Tuberculose pulmonaire.-
Paris, 25-26 Janvier 1969 - 1 vol., 368 p. -
Rev. Tuberc. Pneumol., 33 bis (Suppl.).
- 69 - TRICOIRE J. et MARECAUX L.- La Rifampicine.
Son intérêt et ses limites dans les tuberculoses chroniques ou graves d'emblée avec ou sans éthambutol associé.- Rev. Tuberc. Pneumol. 1969, 33, 226-241.
- 70 - VIRCHOW C. et FLEMMING J.- Rifampizin als Tuberkulostatikum - Vorläufige mitteilung.-
Dtsch. Med. Wschr. 1967, 92, 2217-2220.

